

METHOD AND DEVICE FOR DIAGNOSING ONCOLOGICAL DISEASES

Abstract

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves examining dilute solution of native blood plasma. Light scattering intensity fluctuations density is to be determined in 1-1000 Hz bandwidth. Spectrum nucleus is determined. Diagnosis is built by taking into account spectrum nucleus envelope maximum frequency and ratio of intensity to half-width of its center of gravity. The device has nephelometer provided with laser light source, measuring cell, measuring scattered light-to-analog-signal converter. The first light receiver is positioned at 90 deg to the laser beam. Light scattering signal correlation spectrum analyzer has autocorrelation unit and Fourier transformation unit. The second measuring converter, the second light receiver and signal multiplication unit are mounted at the correlation spectrum analyzer entry. EFFECT: simplified express diagnosis of oncological diseases based on usual blood sample. 2 cl, 1 tbl



РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 96119529/14, 30.09.1996

(46) Дата публикации: 10.07.1999

(56) Ссылки: 1. Мерлич К.И. и др. Субфракционный состав плазмы крови при доброкачественных опухолях и раке молочной железы по данным лазерной корреляционной спектроскопии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1993, N 8, с.193-195. 2. Гордиенко А.И. и др. Верификация опухолей с помощью лазерной флуоресцентной спектроскопии. Материалы 18 съезда онкологов УССР. Донецк, 1990, с. 183-186.

(98) Адрес для переписки:
103009, Москва, а/я 184, для ППФ "ЮС"

(71) Заявитель:

Алексеев Сергей Григорьевич (RU),
Брандт Николай Борисович (RU),
Миронова Галина Александровна (RU),
Акимото Хироши (JP),
Акимото Кейко (JP)

(72) Изобретатель: Алексеев С.Г.(RU),
Брандт Н.Б.(RU), Миронова Г.А.(RU), Акимото
Хироши (JP), Акимото Кейко (JP)

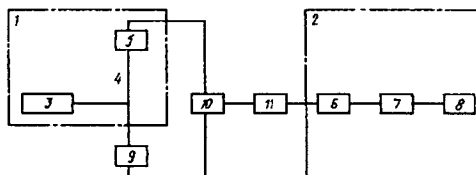
(73) Патентообладатель:
Алексеев Сергей Григорьевич (RU),
Брандт Николай Борисович (RU),
Миронова Галина Александровна (RU),
Акимото Хироши (JP),
Акимото Кейко (JP)

(54) СПОСОБ ДИАГНОСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И УСТРОЙСТВО ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, онкологии. Исследованию подвергают слабый раствор нативной плазмы крови. Определяют спектральную плотность флуктуаций интенсивности светорассеяния в диапазоне 1-1000 Гц. Выявляют спектральное ядро. Диагностику производят по частоте максимума огибающей спектрального ядра и по отношению интенсивности к полуширине его центра тяжести. Устройство содержит нефелометр с лазерным источником света, измерительную кювету, измерительный преобразователь рассеянного света в аналоговый сигнал. Первый приемник света расположен под углом 90° к лазерному лучу. Корреляционно-спектральный анализатор сигнала светорассеяния содержит

автокоррелятор и Фурье-преобразователь. На входе корреляционно-спектрального анализатора введены второй измерительный преобразователь, второй приемник света, перемножитель сигналов. Способ и устройство позволяют производить простую экспресс-диагностику онкологических заболеваний, используя тот же биоматериал, что и при обычном анализе крови. 2 с.п.ф-лы, 1 ил., 1 табл.





(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 132 635** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl. ⁶ **A 61 B 5/00, G 01 N 33/49**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 96119529/14, 30.09.1996

(46) Date of publication: 10.07.1999

(98) Mail address:
103009, Moskva, a/ja 184, dlja PPF "JuS"

(71) Applicant:
Alekseev Sergej Grigor'evich (RU),
Brandt Nikolaj Borisovich (RU),
Mironova Galina Aleksandrovna (RU),
Akimoto Khiroshi (JP),
Akimoto Kejko (JP)

(72) Inventor: Alekseev S.G.(RU),
Brandt N.B.(RU), Mironova G.A.(RU), Akimoto
Khiroshi (JP), Akimoto Kejko (JP)

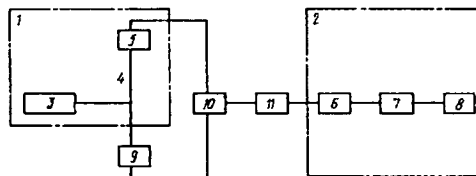
(73) Proprietor:
Alekseev Sergej Grigor'evich (RU),
Brandt Nikolaj Borisovich (RU),
Mironova Galina Aleksandrovna (RU),
Akimoto Khiroshi (JP),
Akimoto Kejko (JP)

(54) **METHOD AND DEVICE FOR DIAGNOSING ONCOLOGICAL DISEASES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: method involves examining dilute solution of native blood plasma. Light scattering intensity fluctuations density is to be determined in 1-1000 Hz bandwidth. Spectrum nucleus is determined. Diagnosis is built by taking into account spectrum nucleus envelope maximum frequency and ratio of intensity to half-width of its center of gravity. The device has nephelometer provided with laser light source, measuring cell, measuring scattered light-to-analog-signal converter. The first light receiver is positioned at 90 deg to the laser beam. Light scattering signal correlation spectrum analyzer has

autocorrelation unit and Fourier transformation unit. The second measuring converter, the second light receiver and signal multiplication unit are mounted at the correlation spectrum analyzer entry. EFFECT: simplified express diagnosis of oncological diseases based on usual blood sample. 2 cl, 1 tbl



способам, и может быть использовано для скрининговой диагностики онкологических заболеваний.

Известен способ диагностики онкологических заболеваний, основанный на селективном накоплении в опухолях флюорохрома и регистрации его спектра флюоресценции ("Верификация опухолей с помощью лазерной флюоресцентной спектроскопии", А.И.Гордиенко и др., Материалы VIII съезда онкологов УССР, Донецк, 1990 г., с. 183-184).

Известен способ лазерной спектроскопии в диагностике хронических, предопухолевых и опухолевых патологий, при котором спектроскопии подвергают срез ткани (Актуальные проблемы современной онкологии, Томск, 1994 г., с. 37-38).

По совокупности существенных признаков наиболее близким к изобретению аналогом является способ диагностики онкологических заболеваний, включающий исследования плазмы крови методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС) (К. И. Мерлич и др., "Субфракционный состав плазмы крови при доброкачественных опухолях и раке молочной железы по данным лазерной корреляционной спектроскопии", Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 1993 г., N 8, с. 193-195).

В данной работе экспериментально показана принципиальная возможность диагностики онкологических заболеваний (на примере рака молочной железы) методом динамического рассеяния света раствором исследуемой плазмы крови. При этом отмечается, что у онкологических больных по сравнению с другими пациентами в распределениях частиц по размерам наблюдается сдвиг распределения в область более мелких частиц с размерами порядка 10-12 нм.

Физическая сущность данного известного способа заключается в следующем (Лебедев А.Д. и др. Лазерная корреляционная спектроскопия в биологии. Киев, 1987 г.).

В простейшем случае раствора малых по сравнению с длиной волны падающего света оптически изотропных тождественных частиц автокорреляционная функция и спектральная плотность сигнала динамического рассеяния света имеют вид

$$G(\tau) = A e^{-\Gamma(\tau)} \quad (1)$$

$$S(\omega) = [A \Gamma^2 / \pi] / [(\omega_0 - qV)^2 - \Gamma^2], \quad (2)$$

где $\Gamma = D_t q^2$ - диффузионное уширение;

D_t - коэффициент трансляционной

диффузии;

τ - радиус корреляции;

$q = 4\pi(n_0/\lambda)\sin(\theta/2)$ - волновой вектор;

n_0 - показатель преломления

растворителя;

λ - длина волны падающего света, а ω_0 -

- соответствующая ей частота;

$\theta/2$ - угол наблюдения рассеянного света ($=90^\circ$);

qV - доплеровское смещение длины волны падающего света на частицах, перемещающихся в процессе трансляционной диффузии;

A - амплитуда (интенсивность) флуктуаций светорассеяния, соответствующая

D_t связан с гидродинамическим радиусом R_h рассеивающих частиц соотношением

Стокса-Эйнштейна:

$$\Gamma = [KT]/[6\pi\eta R_h]$$

где K - постоянная Больцмана;

T - абсолютная температура;

η - вязкость раствора.

Исходя из этого, оценка распределения макромолекул по размерам в исследуемой плазме крови производится в соответствии с соотношением

$$N(R_h) = [A \Gamma(R_h)] / [R_h^{(2m+2)}], \quad (4)$$

где $N(R_h)$ - количество молекул с

гидродинамическим радиусом R_h ;

$A \Gamma(R_h)$ - амплитуда (интенсивность) флуктуаций динамического рассеяния света, соответствующая диффузионному уширению $\Gamma(R_h)$;

m - параметр, учитывающий форм-фактор рассеивающих молекул раствора: $m=3$ - для "глобулярных частиц", $m=2$ - для "сфер и гауссова клубка".

Существенным недостатком данного подхода является то обстоятельство, что он корректен только для броуновской модели диффузионных процессов, когда коэффициент трансляционной диффузии определяется тепловой энергией KT - без учета достаточно сильного электростатического взаимодействия поверхностно заряженных макромолекул белков, энергия которого может многократно превышать тепловую энергию KT . Электростатическое взаимодействие между макромолекулами влияет на динамику их броуновского движения в растворе, что порождает сдвиг в оценке диффузионного уширения Γ , что, в свою очередь, приводит к погрешности в оценке R_h (см. выражение (3)).

Другим недостатком известных методов (в том числе и ближайшего аналога-прототипа) является низкая точность вследствие того, что перед исследованиями образцы исходного биоматериала подвергают специальной обработке, так, например, в прототипе плазму крови замораживают и проводят двойное центрифугирование (при 1500g), что приводит к изменению физических параметров белков плазмы крови. Другим существенным недостатком известных методов является то, что диагностика проводится всего лишь по одному диагностическому признаку.

Известно устройство для реализации способа-прототипа, содержащее последовательно установленные нефелометр и корреляционный спектральный анализатор. Ему присущи все недостатки, которые присущи описываемым ранее способам.

Технический результат, достигаемый изобретением, заключается в определении параметров межмолекулярного взаимодействия белков нативной плазмы крови.

Сущность изобретения заключается в достижении упомянутого технического результата в способе диагностики онкологических заболеваний, включающем исследование плазмы крови методом лазерной корреляционной спектроскопии (ЛКС), в котором для исследования берут слабый раствор нативной плазмы крови,

полосе частот 1-1000 Гц, выявляя спектральное ядро и диагностику проводят по частоте максимума огибающей спектрального ядра и отношению его интенсивности к его полуширине и при значении диагностических параметров ниже соответствующих норм диагностируют онкологическое заболевание, при этом в устройстве для диагностики онкологических заболеваний, содержащем последовательно установленные нефелометр и корреляционный спектральный анализатор, в нефелометр дополнительно введены второй приемник рассеянного света, расположенный симметрично относительно первого, перемножитель сигналов, входами подключенный к выходам первого и второго приемников рассеянного света, фильтр нижних частот, входом подключенный к выходу перемножителя сигналов, а выходом - к коррелятору спектрального анализатора, при этом в качестве измерительной кюветы нефелометра используется стандартная ампула для растворителя.

В настоящем изобретении для определения характеристических молекулярных параметров плазмы крови используется метод динамического рассеяния света разбавленными растворами нативной плазмы крови, приготовленного по стандартной технологии - как для биохимического анализа крови.

Теоретические и экспериментальные исследования данного метода показали, что усредненная спектральная плотность флуктуаций интенсивности светорассеяния тестируемым раствором позволяет выделить характеристическое спектральное ядро, специфика которого может быть представлена частотой максимума огибающей, интенсивностью центра тяжести и полушириной спектрального ядра. При этом у онкологических больных значения частоты максимума и интенсивности меньше, а полуширина больше по сравнению с значениями соответствующих параметров, характерными для неонкологических больных и практически здоровых лиц.

Это обусловлено следующими факторами.

В формировании клеточного состава крови участвуют самые различные органы и системы человеческого организма: печень, костный мозг, лимфатические узлы, селезенка и др. Как известно, кровь состоит из плазмы - 55 вес.% и взвешенных в ней форменных элементов - 45 вес.%. эритроцитов, лейкоцитов, кровяных пластинок. Плазма крови содержит макромолекулы альбумина и глобулинов, фибриногена.

В здоровом организме клеточный состав крови и кроветворные органы образуют сбалансированную биосистему, в которой происходит непрерывный авторегулируемый процесс замены состарившихся клеток крови на новые.

Любые изменения в организме вызывают нарушение этого равновесия, что сразу же отражается на состоянии крови. Различные заболевания, яды, канцерогенные вещества, ионизирующая радиация, воспалительные процессы и т.п. вызывают нарушения процесса кроветворения и приводят к синтезу структурно измененных, незрелых форменных элементов. В результате изменяется состав

использовано для диагностических целей. Поэтому основной проблемой при разработке методов диагностики различных заболеваний является определение таких параметров крови, которые с наибольшей вероятностью позволяют различить здорового и больного данным заболеванием пациента. В этой связи представляют интерес специфические изменения непосредственно в макромолекулах плазмы крови при возникновении онкологических заболеваний.

При развитии канцерогенеза в плазме (сыворотке) крови происходят как количественные, так и качественные изменения, практически не зависящие от вида заболевания.

Во-первых, изменяются абсолютные и относительные значения концентраций молекул альбумина и глобулинов. Если у здорового человека концентрация молекул альбумина в три-четыре раза превышает концентрацию глобулинов, то при канцерогенезе отношение концентраций уменьшается и затем меняется на обратное: концентрация макромолекул глобулинов у онкологических больных становится много больше концентрации молекул глобулинов. Следует также иметь в виду, что на развитых стадиях канцерогенеза в плазме крови происходит уменьшение абсолютного значения концентраций макромолекул альбумина и глобулина.

Во-вторых, у молекул альбумина происходят качественные изменения в величине и распределении поверхностного заряда. Молекулы альбумина имеют веретенообразную структуру длиной (80-100)А и около (15-20)А в диаметре центральной части, обладают значительным электрическим дипольным моментом, который может достигать сотен дебай, имеют отрицательный заряд, расположенный в ее поверхностном слое. Причиной возникновения поверхностного заряда являются незаполненные химические связи и сильное сродство к электрону у поверхностных атомных комплексов.

При канцерогенезе происходит уменьшение заряда, что является следствием, с одной стороны, синтеза (по-видимому печенью) и появлением в крови положительно заряженных специфических ингибиторов, присоединяющихся к молекуле альбумина, и, с другой стороны, изменением химического состава поверхностных атомных комплексов.

Изменения в распределении поверхностного заряда у макромолекул альбумина существенным образом меняет характер их взаимодействия в растворе плазмы (сыворотке) крови. При этом преобладающие силы отталкивания (что характерно для состояния плазмы крови пациентов, не имеющих онкологических заболеваний) постепенно трансформируются в силы притяжения (что характерно для состояния плазмы крови онкологических больных пациентов). В результате этого происходит коагуляция молекул альбумина с образованием различных пространственных конфигураций, со значительно большим молекулярным весом.

В-третьих, при канцерогенезе происходит

свойств липопротеинов, а также снижению защитной реакции иммунной системы.

В-четвертых, при канцерогенезе в плазме крови появляются парапротеины и различные фракции альбумина с отличными молекулярными весами и зарядовыми характеристиками, а также происходит разрушение дисульфидных связей цистина в молекулах иммуноглобулина, тем самым разрушаются внутрицепочные связи и третичная структура денатурируется, превращаясь в первичную. Наличие фрагментов молекул Ig является строгим маркером злокачественного процесса.

В-пятых, развитие канцерогенеза часто сопровождается нарушением водно-электролитного обмена, связанного с распадом опухолевой массы и выходом внутриклеточных элементов (калий, магний, фосфор, сера) во внеклеточное пространство и с потерей их с мочой, а также может сопровождаться сдвигами в кислотно-щелочном состоянии.

При неонкологических заболеваниях изменения в плазме крови происходят только в определенных пределах. Действительно, при развитии неонкологических заболеваний возникают нарушения в работе кроветворных органов, меняется состав плазмы крови, но одновременно с этим вступают в действие механизмы иммунной защиты (интенсивно синтезируются антитела, активизируются ферментные системы, усиливается репродукция ингибиторов вирусов и т.п.), которые подавляют дальнейшее развитие заболевания и ограничивают изменения параметров крови. При этом возникающие по разным причинам раковые клетки эффективно уничтожаются иммунными системами организма.

При онкологических заболеваниях раковые клетки синтезируют антигены с крайне низкой иммуногенностью. Поэтому раковые антигены не вызывают столь необходимую иммунную защитную реакцию. В этой связи неограниченное увеличение числа раковых клеток вызывает непрерывный рост концентрации токсинов в организме, в результате чего, рассмотренные выше, изменения в крови непрерывно возрастают и могут во много раз превышать предельные значения этих изменений при неонкологических заболеваниях. Возникновение онкологических заболеваний с наибольшей вероятностью возможно на этапе значительного и достаточно длительного отклонения иммунных систем и других органов человека от нормального функционирования, т.е. когда изменения параметров плазмы крови достигает определенного критического уровня.

Отсюда следует возможность разделения параметров плазмы крови на три смежные области, характеризующие практически здоровых, больных неонкологическими заболеваниями и онкологических больных пациентов. Когда изменения параметров плазмы крови приближаются к предельным значениям, разделяющим больных обычными заболеваниями и онкологических больных (зоны риска), у исследуемого пациента возникает угроза развития онкологического заболевания. В этом случае необходимо

крови в сторону онкологических больных или, наоборот, происходит их нормализация, что указывает на неонкологическую природу заболевания.

Рассмотренные выше изменения молекулярных параметров плазмы крови существенным образом влияют на характер броуновской динамики диффузионных процессов, наблюдаемых в исследуемых растворах плазмы крови, где диссипация энергии в диффузионных процессах определяется диполь-дипольными и диполь-зарядовыми межмолекулярными взаимодействиями, энергия которых может многократно превышать тепловую энергию КТ. При этом реализуется так называемый механизм диэлектрического трения.

В этой связи в качестве диагностических признаков используются частота максимума ($\max F$) и отношение интенсивности (I) к полуширине (dF) огибающей спектрального ядра сигнала светорассеяния раствором тестируемой плазмы крови.

Предлагаемый способ диагностики реализуется следующим образом.

Кровь для получения плазмы крови берется у обследуемых пациентов из вены утром после сна натощак.

Приготавливается образец слабого раствора плазмы крови.

Используя последовательно включенные лазерный нефелометр и корреляционно-спектральный анализатор, получают сигнал флуктуаций интенсивности светорассеяния, который подвергают узкополосной спектральной обработке в диапазоне частот (1-1000) Гц.

Выделяют спектральное ядро и производят оценку численных значений: частотного положения его максимума - $\max F$, а также отношения интенсивности к его полуширине - I/dF .

При значениях диагностических показателей ниже соответствующих норм диагностируют онкологическое заболевание.

Устройство для реализации данного метода представляет собой последовательно включенные лазерный нефелометр, включающий в себя лазерный источник света, измерительную ювету для размещения тестируемого раствора биологической жидкости, первый первичный измерительный преобразователь рассеянного света в аналоговый сигнал - первый приемник света, расположенный под углом 90° к лазерному лучу, и корреляционно-спектральный анализатор наблюдаемого сигнала светорассеяния, содержащий последовательно включенные стандартные автокоррелятор и фурье-преобразователь с встроенным микропроцессором вторичной обработки спектрограмм, где, с целью улучшения отношения сигнал/шум на входе корреляционно-спектрального анализатора, в нефелометр дополнительно введены второй первичный измерительный преобразователь рассеянного света в аналоговый сигнал - второй приемник света, размещенный по другую сторону под углом 90° к лазерному лучу, а также перемножитель сигналов с выходов первого и второго первичных измерительных преобразователей, своим выходом подключенный к входу фильтра

Функциональная схема устройства, реализующая данный способ диагностики, представлена на чертеже, обозначено:

- 1 - лазерный нефелометр;
- 2 - корреляционно-спектральный анализатор;
- 3 - лазерный источник света;
- 4 - измерительная ювета;
- 5 - первый первичный измерительный преобразователь рассеянного света в аналоговый сигнал - первый приемник света;
- 6 - коррелятор;
- 7 - фурье-преобразователь;
- 8 - микропроцессор;
- 9 - дополнительно введенный второй первичный измерительный преобразователь рассеянного света в аналоговый сигнал - второй приемник света;
- 10 - дополнительно введенный перемножитель сигналов;
- 11 - дополнительно введенный фильтр нижних частот.

Устройство работает следующим образом.

Рассеянный раствором тестируемой биологической жидкостью свет одновременно попадает на входы первого 5 и второго 9 приемников света, где преобразуются в аналоговые сигналы, которые поступают на первый и второй входы перемножителя сигналов 10. Перемножитель сигналов 10 с последовательно присоединенным фильтром нижних частот 11 образуют двухканальный корреляционный детектор. Наличие двух высокочастотных каналов с одним и тем же полезным сигналом и некоррелированными внутренними шумами каналов позволяет получить выигрыш в отношении сигнал/шум при детектировании не менее чем в 1,4 раза по сравнению с квадратичным детектором (Поиск, обнаружение и измерение параметров сигналов в навигационных системах. Москва, "Советское радио", 1975 г., стр. 40-41). После детектирования сигнал с улучшенным отношением сигнал/шум поступает на вход коррелятора 6, где вычисляется автокорреляционная функция флуктуаций интенсивности светорассеяния, обусловленного изменением во времени оптической плотности в рассеивающем объеме, задающем лучем лазерного источника света 3 в измерительной ювете 4. Автокорреляционная функция, отражающая во временной области характер динамики молекул в тестируемом растворе, с выхода коррелятора 6 поступает в фурье-преобразователь 7, обеспечивающий получение спектральной плотности динамики светорассеяния. С выхода фурье-преобразователя 7 спектральная плотность поступает в микропроцессор 8, где осуществляется выделение спектрального ядра и определение его характеристических параметров: частотного положения максимума, интенсивности и полуширины, а также определение диагностических параметров, которые затем сравниваются с соответствующими нормами. При значениях диагностических показателей ниже соответствующих норм: $(NORMA1/\max F > 1$ и $(NORMA2/(1/dF) > 1)$, диагностируют онкологическое заболевание. В отличие от известных схем построения нефелометров данное устройство содержит 2 (вместо

лазерного луча, что обеспечивает существенное улучшение отношения сигнал/шум, что, в свою очередь, повышает точность диагностических показателей.

Предлагаемый метод и устройство для его реализации характеризуются высокой автоматизацией процесса диагностики, экспрессностью, использует тот же исходный биоматериал, что и для биохимического анализа крови, не требует применения дорогостоящих оборудования и препаративного обеспечения, может обслуживаться одним оператором средней квалификации.

Процесс тестирования полностью исключает контакт с исследуемым пациентом и является совершенно безопасным для его здоровья.

Метод позволяет осуществлять текущий контроль эффективности проводимого лечения, а также проводить первичную скрининговую диагностику для формирования групп онкологического риска, в том числе для лиц, находящихся в зонах Чернобыльской катастрофы, а также в других экологически неблагоприятных регионах.

Предлагаемый метод и устройство для его реализации могут быть использованы также для тестирования различных биологических жидкостей (сыворотки крови, лимфы, спинно-мозговой жидкости, мочи и т.п.) с целью выявления нарушений гомеостаза исследуемых пациентов.

Метод и устройство могут быть использованы в диагностических центрах, в клинических и научно-исследовательских лабораториях как самостоятельно, так и в составе проблемно-ориентированных диагностических комплексов, в том числе онкологического профиля.

Пример 1 (неонкологический больной). Больная К., 69 лет, поступила с предварительным диагнозом - рак шейки матки. Рентгенография органов грудной клетки в пределах возрастной нормы. Ренография с гипураном без патологии. Биохимический анализ крови, клинические анализы крови и мочи без патологии. Произведено раздельное выскабливание матки. Цитологически - полип шейки матки, гиперплазия эндометрия. Выписана с диагнозом - гиперплазия эндометрия. При биофизическом исследовании способом согласно изобретению значения первого и второго показателей составили 0.69 и 0.61 соответственно.

Пример 2 (неонкологический больной). Больная Ш., 48 лет, поступила с диагнозом - рак правой молочной железы. Рентгенография органов грудной клетки без патологии. Маммография - киста правой молочной железы. Клинические анализы крови и мочи без патологии. Цитогаммы без атипии. Проведена операция - секторальная резекция правой молочной железы. Гистология - фиброзно-кистозная мастопатия. При биофизическом исследовании способом согласно изобретению значения первого и второго показателей составили 0.51 и 0.55 соответственно.

Пример 3 (онкологический больной). Больной К., 56 лет, поступил с диагнозом -

органов грудной клетки, клинические анализы крови и мочи, биохимический анализ крови без особенностей. Герцесцинтиграфия - диффузно-очагового поражения печени не выявлено. При УЗИ шей метастазов в лимфатических узлах не выявлено, обнаружен узел в нижнем полюсе правой доли щитовидной железы. При сканировании щитовидной железы гиперфиксации и холодной зоны нее выявлено. Проведена сочетанная лучевая терапия на первичный очаг. Непосредственное излечение. В настоящее время заканчивается ДЛТ на зоны регионального лимфооттока. До начала лечения проведено биофизическое исследование согласно изобретению. Диагностические показатели составили 1.51 и 2.49 соответственно. В таблице приведен ряд значений первого ($\max F$) и второго (I/dF) показателей, полученные в процессе проведения предварительных клинических испытаний предлагаемого диагностического метода: для онкологических больных, а также для практически здоровых и неонкологических больных из числа обследованных пациентов.

Формула изобретения:

1. Способ диагностики онкологических заболеваний, включающий исследование

отличающийся тем, что для исследования берут слабый раствор нативной плазмы крови, определяя спектральную плотность флуктуаций интенсивности светорассеяния в полосе частот 1-1000 Гц, выявляют спектральное ядро и диагностику проводят по частоте максимума огибающей спектрального ядра и отношению его интенсивности к его полуширине, при значении диагностических параметров ниже соответствующих норм диагностируют онкологическое заболевание.

2. Устройство для диагностики онкологических заболеваний, содержащее последовательно установленные нефелометр и корреляционный спектральный анализатор, отличающееся тем, что в нефелометр дополнительно введены второй приемник рассеянного света, расположенный симметрично относительно первого, перемножитель сигналов, входами переключенный к выходам первого и второго приемников рассеянного света, фильтр нижних частот, входами подключенный к выходу перемножителя сигналов, а выходом к коррелятору спектрального анализатора, при этом в качестве измерительной кюветы нефелометра используется стандартная ампула для растворителя.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60

ТАБЛИЦА 1

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ				
п/п	значения показателей		диагнозы	
	I	II		
1	2		3	
1	1.37	1.41	рак молочной железы	
2	1.23	1.76	рак молочной железы	
3	1.59	2.03	острый лейкоз	
4	1.33	3.15	рак щитовидной железы	
5	0.96	1.33	рак щитовидной железы	
6	1.14	2.16	рак щитовидной железы	
7	1.84	3.97	рак шейки матки	

RU 2132635 C1

RU 2132635 C1

:	8	:	1.51	2.49	:	рак языка	:
:	9	:	1.17	1.55	:	рак тела матки	:
:	10	:	1.22	4.35	:	острый лейкоз	:
:	11	:	1.37	2.14	:	рак гортани	:
:	12	:	1.46	2.93	:	рак печени	:
:	13	:	1.87	2.01	:	рак почки	:
:	14	:	1.47	1.05	:	лимфогранулематоз	:
:	15	:	0.98	1.27	:	лимфогранулематоз	:
:	16	:	1.96	2.19	:	рак щитовидной железы	:
:	17	:	1.12	1.11	:	рак шейки матки	:
:	18	:	1.61	1.91	:	рак желудка	:
:	19	:	1.17	3.49	:	лимфосаркома	:
:	20	:	1.78	2.87	:	рак носоглотки	:

среднее

значение = 1.41 = 2.31

показателей

=====							
:	НЕОНКОЛОГИЧЕСКИЕ БОЛЬНЫЕ И ЗДОРОВЫЕ						:
: I		 II			:
:	1	:	2	:	3	:	:
=====							
:	1	:	0.71	0.89	:	гепатит	:
:	2	:	0.61	0.59	:	холецистит	:
:	3	:	0.79	0.74	:	эоб дифф. токсический	:
:	4	:	0.51	0.61	:	пиелонефрит	:
:	5	:	0.69	0.61	:	гиперплазия эндометрия	:

RU 2132635 C1

:	6	:	0.51	0.55	:	фиброзно-кистозная	:
:		:			:	мастопатия	:
:	7	:	0.31	0.29	:	здоровый	:
:	8	:	0.44	0.51	:	здоровый	:
:	9	:	0.41	0.24	:	здоровый	:
:	10	:	0.42	0.29	:	здоровый (донор)	:
:	11	:	0.65	0.63	:	здоровый	:
:	12	:	0.64	0.54	:	-''-	:
:	13	:	0.79	0.65	:	-''-	:
:	14	:	0.51	0.39	:	-''-	:
:	15	:	0.62	0.53	:	-''-	:
:	16	:	0.51	0.55	:	-''-	:
:	17	:	0.39	0.28	:	-''-	:
:	18	:	0.41	0.31	:	-''-	:
:	19	:	0.42	0.26	:	-''-	:
:	20	:	0.41	0.23	:	-''-	:

среднее

значение = 0.54 = 0.43

показателей

=====

RU 2132635 C1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☒ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.